

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-512828

(P2016-512828A)

(43) 公表日 平成28年5月9日(2016.5.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/223 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/223	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/107 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/107	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/16 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/16	
<b>A 6 1 K 47/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/20	
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-501378 (P2016-501378)	(71) 出願人	515233487
(86) (22) 出願日	平成26年3月12日 (2014.3.12)		ジョンソン・アンド・ジョンソン・コンシューマー・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年11月9日 (2015.11.9)		Johnson & Johnson Consumer Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/023903		アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 199
(87) 国際公開番号	W02014/150660		199 Grandview Road,
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)		Skillman, NJ 08558, United States of America
(31) 優先権主張番号	61/787, 597	(74) 代理人	100092783
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		弁理士 小林 浩
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ラセカドトリル脂質組成物

(57) 【要約】

ラセカドトリルと、少なくとも1つの界面活性剤と、脂質とを含む脂質組成物。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ラセカドトリルと、少なくとも 1 つの界面活性剤と、脂質とを含む、マイクロエマルジョン組成物。

## 【請求項 2】

前記組成物が、自己乳化システムである、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記組成物が、40 で約 3 カ月間安定である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記界面活性剤が、非イオン性、カチオン性、アニオン性、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

10

## 【請求項 5】

前記界面活性剤が、ツイーン (Tween)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、エタノール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、PEG 300、PEG 400、ポロキサマー 407、プロピレングリコール、リン脂質、水素添加大豆ホスファチジルコリン (HSPC)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール (DSPG)、L- - ジミリストイルホスファチジルコリン (DMPC)、L- - ジミリストイルホスファチジルグリセロール (DMPG)、ポリオキシル 35 ヒマシ油 (CREMOPHOR EL、CREMOPHOR ELP)、ポリオキシル 40 硬化ヒマシ油 (Cremophor RH 40)、ポリオキシル 60 硬化ヒマシ油 (CREMOPHOR RH 60)、ポリソルベート 20 (ツイーン 20)、ポリソルベート 80 (ツイーン 80)、d- - トコフェリルポリエチレングリコール 1000 スクシネート (TPGS)、ソルトール (Soluto1) HS-15、モノオレイン酸ソルビタン (SPAN 20)、PEG 300 カプリル酸 / カプリン酸グリセリド (SOFTIGEN 767)、PEG 400 カプリル酸 / カプリン酸グリセリド (LABRASOL)、PEG 300 オレイン酸グリセリド (LABRAFIL M-1944CS)、PEG 300 リノール酸グリセリド (LABRAFIL M-2125CS)、ポリオキシル 35 ヒマシ油 (ETOCAS 35)、グリセリルカプリレート (モノ及びジグリセリド) (IMWITOR)、ポリオキシル 8 ステアレート (PEG 400 モノステアレート)、ポリオキシル 40 ステアレート (PEG 1750 モノステアレート)、ポリソルベートのようなモノラウリン酸ソルビタンのポリオキシエチレン誘導体、カプリルカプロイルマクロゴールグリセリド、ポリグリコール化グリセリド、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

20

30

## 【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの界面活性剤が、前記エマルジョン組成物の 100 mL 当たり合計で約 1 重量% ~ 約 95 重量% の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記脂質が、植物油 (変性及び / 又は加水分解)、異なる飽和度を有する長鎖トリグリセリド及び中鎖トリグリセリド、親油性及び非水溶性のモノグリセリド、ジグリセリド、及び / 又はトリグリセリド乳化剤 (脂肪及び油)、蜜蝋、オレイン酸、大豆脂肪酸、d- - トコフェロール (ビタミン E)、コーン油モノ - ジ - トリジグリセリド、中鎖 (C8 / C10) モノ及びジグリセリド、長鎖トリグリセリド、ヒマシ油、コーン油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油、硬化大豆油、硬化植物油、中鎖トリグリセリド、ココナッツ油から誘導されるカプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド、パーム種子油、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

40

## 【請求項 8】

前記脂質が、前記エマルジョン組成物 100 mL 当たり約 0.01 重量% ~ 約 20 重量% の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

50

緩衝剤、防腐剤、甘味料、粘度調整剤、着色料、芳香剤、香味剤、及びこれらの混合物からなる群から選択される任意成分を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

キサンタンガム、クエン酸、安息香酸ナトリウム、スクラロース、香味剤、及びこれらの混合物からなる群から選択される任意成分を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

マイクロエマルション組成物であって、

約 0.1 重量% ~ 約 24.0 重量% のラセカドトリルと、

合計で約 1 重量% ~ 約 95 重量% の界面活性剤と、

約 0.01 重量% ~ 約 20 重量% の脂質と、を含み、

各重量% は、100 mL の前記組成物を基準とする、マイクロエマルション組成物。

10

【請求項 12】

前記組成物が、前記組成物の総重量を基準にして約 3.5 重量% 未満の総水分量を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の組成物を含むソフトシェル剤形。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の組成物を含むハードシェル剤形。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の組成物を含む錠剤剤形。

20

【請求項 16】

前記組成物が、40 で約 3 カ月間安定である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 17】

マイクロエマルション組成物であって、

約 3.0 重量% ~ 約 7.0 重量% のラセカドトリルと、

合計で約 40 重量% ~ 約 53 重量% の界面活性剤と、

約 40 重量% ~ 約 53 重量% の脂質と、を含み、

各重量% は、100 mL の前記組成物を基準とする、マイクロエマルション組成物。

【請求項 18】

下痢をする対象者の治療方法であって、ラセカドトリルと、少なくとも 1 つの界面活性剤と、脂質とを含む組成物を前記対象者に経口投与する工程を含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脂質 / マイクロエマルション組成物に関する。より具体的には、本発明は、医薬有効成分を含有する脂質 / マイクロエマルション組成物及び当該組成物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

下痢は、水様便の頻度の増大を特徴とする腸疾患である。下痢は、細菌又はウイルス誘発性の下痢等、様々な原因から生じ得る。アレルギー、又は脂肪分若しくは香辛料の多い食品のような食品の摂取によって引き起こされる食物不耐性が下痢を生じる場合もある。食中毒も下痢につながる場合がある。場合によっては、下痢は他の状態及び疾患の一症状である可能性がある。

40

【0003】

下痢は、腸又はその他の身体機能障害の症候である。様々な処方箋及び非処方箋調剤製品を、緩和のために服用することができる。しかしながら、これらの製品の多くは、いくらかの副作用を伴う緩和をもたらす。

【0004】

ラセカドトリルも、下痢の治療に使用される。ラセカドトリルは、(i) 腸内腔への水

50

及び電解質の過分泌、( i i ) 急性下痢の発生率及び持続時間並びに ( i i i ) 下痢関連の症状を低減する。

【 0 0 0 5 】

ラセカドトリルは、難溶解性及び低い経口生物学的利用能を示す医薬有効成分である。現在、ラセカドトリルは固体経口剤形で入手可能である。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

本発明は、ラセカドトリルと、少なくとも 1 つの界面活性剤と、脂質とを含むマイクロエマルジョン組成物に関する。

10

【 0 0 0 7 】

一実施形態では、本発明のマイクロエマルジョン組成物は、約 0 . 0 1 重量 % ~ 約 2 4 . 0 重量 % のラセカドトリルと、合計で約 1 重量 % ~ 約 9 5 重量 % の界面活性剤と、約 0 . 0 1 重量 % ~ 約 6 0 重量 % の脂質とを含み、この各重量 % は 1 0 0 m L の組成物を基準とする。

【 0 0 0 8 】

本発明は、下痢をする対象者の治療方法であって、ラセカドトリルと、少なくとも 1 つの界面活性剤と、脂質とを含む組成物を対象者に経口投与する工程を含む、方法も包含する。

20

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 0 9 】

本明細書で使用するとき、「マイクロエマルジョン」は、脂質、水及び少なくとも 1 つの界面活性剤の液体混合物を指す。マイクロエマルジョンは、透明で、熱力学的に安定で、かつ等方性の外観を特徴とする。

【 0 0 1 0 】

本明細書で使用するとき、「安定」は、裸眼で見えて透明であり、ラセカドトリルの化学分解、実質的な変色、混濁又は油状液滴が実質的にない組成物を指す。水性及び / 又は非水性構成成分のいずれにおいても、40 で少なくとも約 3 ヶ月間、相分離が観察されない必要がある。より好ましくは、水性及び / 又は非水性構成成分のいずれにおいても、40 で少なくとも約 6 ヶ月間、相分離が観察されない必要がある。一実施形態において、40 で 3 ヶ月間保管された場合、ラセカドトリルの化学洗剤製品の総量は、ラセカドトリルの総重量 % を基準として、0 . 5 重量パーセント ( 重量 % ) 未満、例えば 0 . 2 重量 % 未満である必要がある。一実施形態において、40 で 6 ヶ月間保管された場合、ラセカドトリルの化学洗剤製品の総量は、ラセカドトリルの総重量 % を基準として、0 . 5 重量パーセント ( 重量 % ) 未満、例えば 0 . 2 重量 % 未満である必要がある。

30

【 0 0 1 1 】

本明細書で使用するとき、「自己マイクロエマルジョン化薬物送達システム」( S M E D D S ) は、油、界面活性剤、及び場合により共溶媒の混合物である。S M E D D S は、高親油性化合物の経口吸収を改良するために、システムの処方に使用することができる。S M E D D S は、水相に導入されたときに穏やかな攪拌を用いて自発的に乳化し、微細な水中油型エマルジョンを生成する。S M E D D S 中の薬剤は、小さい液滴サイズで生じ、増大した溶解性及び浸透性を示す。S M E D D S は、液体又は固体で使用するために処方されてもよい。固体使用の場合、その固体はカプセル又は錠剤にパッケージ化される。液体充填又は半固体充填カプセルは、速度の認知、薬剤組成物の外観及び飲み込み易さから、特定の消費者に好ましい剤形である。

40

【 0 0 1 2 】

本発明は、ラセカドトリルと、少なくとも 1 つの界面活性剤と、脂質とを含むマイクロエマルジョン組成物である。

【 0 0 1 3 】

様々な研究で、ラセカドトリルが下痢の症状の低減に有効であることが明らかにされて

50

いる。ラセカドトリルの使用が他の療法よりも優れる１つの利益は、ラセカドトリルは、処置後の便秘のような副作用が少ないことが明らかにされている点である。

#### 【００１４】

ラセカドトリルは、室温条件で約１０マイクログラム／ｍＬという低い水溶性を有する。本発明の組成物において、ラセカドトリルをマイクロエマルジョン中に可溶化してもよい。

#### 【００１５】

ラセカドトリルは、マイクロエマルジョン組成物中に、エマルジョン組成物１００ｍＬ当たり約０．０１重量％～約２４．０重量％の量で包含される。好ましくは、ラセカドトリルは、エマルジョン組成物１００ｍＬ当たり約０．０１重量％～約１８．０重量％、より好ましくは約０．０１重量％～約１２．０重量％、より一層好ましくは、エマルジョン組成物１００ｍＬ当たり約０．０１重量％～約１０．０重量％である。一実施形態では、ラセカドトリルは、エマルジョン組成物１００ｍＬ当たり約４．０重量％～約２４．０重量％である。別の実施形態では、ラセカドトリルは、エマルジョン組成物１００ｍＬ当たり約４．０重量％～約１８．０重量％である。更に別の実施形態では、ラセカドトリルは、エマルジョン組成物１００ｍＬ当たり約４．０重量％～約１２．０重量％である。更にまた別の実施形態では、ラセカドトリルは、エマルジョン組成物１００ｍＬ当たり約４．０重量％～約１０．０重量％である。

10

#### 【００１６】

本発明のマイクロエマルジョン組成物は、少なくとも１つの界面活性剤を包含する。界面活性剤は、例えば、非イオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、又はこれらの混合物であってもよい。

20

#### 【００１７】

好適な界面活性剤としては、例えば、親水性－親油性バランス（ＨＬＢ）値が１２未満の非水溶性界面活性剤、及びＨＬＢ値が１２を超える水溶性界面活性剤が挙げられる。高いＨＬＢ及び親水性を有する界面活性剤は、油－水液滴の形成を助ける。界面活性剤は両親媒性の性質であり、比較的大量の疎水性薬剤組成物を溶解又は可溶化することができる。

#### 【００１８】

非限定例として、ツイーン（Ｔｗｅｅｎ）、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、エタノール、グリセリン、Ｎ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）、ＰＥＧ ３００、ＰＥＧ ４００、ポロキサマー４０７、プロピレングリコール、リン脂質、水素添加大豆ホスファチジルコリン（ＨＳＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（ＤＳＰＧ）、Ｌ－ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、Ｌ－ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）、ポリオキシル３５ヒマシ油（ＣＲＥＭＯＰＨＯＲ ＥＬ、ＣＲＥＭＯＰＨＯＲ ＥＬＰ）、ポリオキシル４０硬化ヒマシ油（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ ＲＨ ４０）、ポリオキシル６０硬化ヒマシ油（ＣＲＥＭＯＰＨＯＲ ＲＨ ６０）、ポリソルベート２０（ツイーン２０）、ポリソルベート８０（ツイーン８０）、ｄ－トコフェリルポリエチレングリコール１０００スクシネート（ＴＰＧＳ）、ソルトール（Ｓolutol）ＨＳ－１５、モノオレイン酸ソルビタン（ＳＰＡＮ ２０）、ＰＥＧ ３００カプリル酸／カプリン酸グリセリド（ＳＯＦＴＩＧＥＮ ７６７）、ＰＥＧ ４００カプリル酸／カプリン酸グリセリド（ＬＡＢＲＡＳＯＬ）、ＰＥＧ ３００オレイン酸グリセリド（ＬＡＢＲＡＦＩＬ Ｍ－１９４４ＣＳ）、ポリオキシル３５ヒマシ油（ＥＴＯＣＡＳ ３５）、グリセリルカプリレート（モノ及びジグリセリド）（ＩＭＷＩＴＯＲ）、ＰＥＧ ３００リノール酸グリセリド（ＬＡＢＲＡＦＩＬ Ｍ－２１２５ＣＳ）、ポリオキシル８ステアレート（ＰＥＧ ４００モノステアレート）、ポリオキシル４０ステアレート（ＰＥＧ １７５０モノステアレート）、ペパーミント油、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

30

40

#### 【００１９】

加えて、好適な界面活性剤としては、例えば、ポリソルベート、カプリルカプロイルマ

50

クロゴールグリセリド、ポリグリコール化グリセリド等のような、モノラウリン酸ソルビタンのポリオキシエチレン誘導体が挙げられる。

【0020】

一実施形態では、界面活性剤は、ポリオキシル35ヒマシ油とグリセリルカプリレート（モノ及びジグリセリド）NFとの組み合わせである。

【0021】

本発明の組成物において、界面活性剤の総重量パーセントは、マイクロエマルション組成物100mL当たり約1重量%～約95重量%である。好ましくは、界面活性剤は、マイクロエマルション組成物100mL当たり約25重量%～約95重量%であり、より好ましくは、約30重量%～約90重量%である。一実施形態では、界面活性剤は、マイクロエマルション組成物100mL当たり約45重量%～約95重量%である。

10

【0022】

脂質は、本発明の組成物の別の必須成分である。脂質は、ラセカドトリルの可溶化を助け、自己乳化プロセスも促進する。好適な脂質としては、例えば、植物油（変性及び/又は加水分解）、異なる飽和度を有する長鎖トリグリセリド及び中鎖トリグリセリド、並びにこれらの組み合わせを使用してもよい。

【0023】

更に、親油性及び非水溶性のモノグリセリド、ジグリセリド、及び/又はトリグリセリド乳化剤（脂肪及び油）（Abitec Corporationより、CAPMUL（登録商標）の商標名で販売されている）を脂質として使用してもよい。例えば、蜜蝋、オレイン酸、大豆脂肪酸、d-α-トコフェロール（ビタミンE）、コーン油モノ-ジ-トリグリセリド、中鎖（C8/C10）モノ及びジグリセリド、長鎖トリグリセリド、ヒマシ油、コーン油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ペニバナ油、ゴマ油、大豆油、硬化大豆油、硬化植物油、中鎖トリグリセリド、ココナッツ油から誘導されるカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、パーム種子油、及びこれらの組み合わせである。

20

【0024】

脂質は、組成物中に、エマルション組成物100mL当たり約0.01重量%～約60重量%の量で包含される。好ましくは、脂質は約0.01重量%～約50重量%である。別の実施形態では、脂質は、エマルション組成物100mL当たり約1重量%～約20重量%であり、より好ましくは、エマルション組成物100mL当たり約1重量%～約15重量%、更により好ましくは、エマルション組成物100mL当たり約1重量%～約10重量%である。特定の一実施形態では、脂質は、エマルション組成物100mL当たり約1重量%～約2重量%である。

30

【0025】

組成物中の水の量を最小限に抑えることが望ましい。組成物中の水の量は、主に組成物中に包含される各構成成分の含水量によって決定されるであろう。一実施形態では、組成物の含水量は、組成物の全重量%を基準にして、約3.5重量%未満である。別の実施形態では、組成物の含水量は、組成物の全重量%を基準にして、約2.5重量%未満である。更に別の実施形態では、組成物の含水量は、組成物の全重量%を基準にして、約0.5重量%未満である。更にまた別の実施形態では、組成物の含水量は、組成物の全重量%を基準にして、約0.2重量%未満である。

40

【0026】

任意追加的に、本発明のエマルション組成物には種々の成分が包含されてもよい。

【0027】

食品又は医薬製品への使用に好適ないかなる着色剤も本発明に使用してもよい。典型的な着色剤としては、例えば、アゾ染料、キノフタロン（quinophthalone）染料、トリフェニルメタン染料、キサンテン染料、インジゴイド染料、鉄酸化物、鉄水酸化物、二酸化チタン、天然染料、及びこれらの混合物が挙げられる。より詳細には、好適な着色剤には、パテントブルーV、アシッドブリリアントグリーンBS、レッド2G、アゾルビン、ボン

50

ソー４Ｒ、アマランス、Ｄ＆Ｃレッド３３、Ｄ＆Ｃレッド２２、Ｄ＆Ｃレッド２６、Ｄ＆Ｃレッド２８、Ｄ＆Ｃイエロー１０、ＦＤ＆Ｃイエロー５、ＦＤ＆Ｃイエロー６、ＦＤ＆Ｃレッド３、ＦＤ＆Ｃレッド４０、ＦＤ＆Ｃブルー１、ＦＤ＆Ｃブルー２、ＦＤ＆Ｃグリーン３、ブリリアントブラックＢＮ、カーボンブラック、酸化鉄ブラック、酸化鉄レッド、酸化鉄イエロー、二酸化チタン、リボフラビン、カロチン、アントシアニン（*antihocyanines*）、ウコン、コチニール抽出物、クロロフィリン（*chlorophyllin*）、カンタキサンチン、カラメル、ベタニン、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２８】

同様に、香味剤が本発明のエマルション組成物に包含されてもよい。組成物に添加される香味剤の量は、所望の味覚特性に依存する。

10

【００２９】

組成物は、他の成分又は構成成分、例えば、芳香剤；スクラロース、ソルビトール、高果糖コーンシロップ、糖のような甘味料；キサンタンガムのような粘度調整剤；安息香酸ナトリウムＮＦのような防腐剤、クエン酸及び／又は塩化ナトリウムのような緩衝剤；又はこれらの混合物を含有してもよい。

【００３０】

本発明のエマルション組成物は、所望の組成物が得られる限り、当業者に既知のいかなる方法で作製されてもよい。

【００３１】

20

好適な方法としては、例えば、各成分を混合釜内で組み合わせる方法が挙げられ、その際成分は、連続的に添加されてもよく、又は意図する結果が達成される限り、いかなる方法で添加されてもよい。更に、混合作用は、各成分を組成物に組み込むのに十分なものとすべきである。

【００３２】

エマルションの安定性を評価する主要手段は、分析的分解解析に基づく。自己乳化の効率率は、乳化速度、液滴サイズ分布及び濁度測定によって推定できる。

【００３３】

更に、安定性は、エマルションの濁度を測定することによって評価してもよい。この評価は、エマルションが素早く、再現可能な時間で、平衡に達するか否かを判断する助けとなる。

30

【００３４】

安定性は、過飽和（沈殿）を確認することによっても評価される。試験は、１ｍＬの製剤を、０．１ＮのＨＣＬが２５０ｍＬ入ったビーカーに入れることによって実施する。沈殿が形成される場合、そのシステムは過飽和である。

【００３５】

本発明の一実施形態では、マイクロエマルション組成物は、直接経口消費用のパッケージ化されたエマルションとして投与される。別の実施形態では、マイクロエマルション組成物は、マイクロエマルション組成物を含有する経口軟質ゼラチンカプセルで投与される。更に別の実施形態では、マイクロエマルション組成物は、マイクロエマルション組成物を含有する複数のマイクロゲルビーズで投与される。更にまた別の実施形態では、マイクロエマルション組成物は、マイクロエマルション組成物を含有する硬質ゼラチンカプセルで投与される。マイクロエマルション組成物が硬質ゼラチンカプセルに含有される場合、その硬質ゼラチンカプセルはバンド固定されてもよい。更にまた別の実施形態では、マイクロエマルション組成物は、マイクロエマルション組成物を含有する坐薬又は浣腸で投与される。

40

【００３６】

任意追加的に、本発明のマイクロエマルション組成物は、第２の有効成分を含む。一実施形態では、第２の有効成分は消化性健康有効成分である。非限定例としては、例えば、下剤、制酸薬、プロトンポンプ阻害剤、抗ガス剤、制吐薬、Ｈ２遮断剤、又は第２の下痢

50

止め剤が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

一実施形態では、第 2 の有効成分は、マイクロエマルションマトリックスに組み込まれる。別の実施形態では、第 2 の有効成分は、マイクロエマルション組成物とは別の剤形組成物の別の部分に存在する。更に別の実施形態では、第 2 の有効成分はマイクロカプセル化される。

【 0 0 3 8 】

好適な抗ガス剤としては、限定するものではないが、シメチコンが挙げられる。

【 0 0 3 9 】

好適な追加の下痢止め剤としては、限定するものではないが、ロペラミドが挙げられる。

10

【 0 0 4 0 】

一実施形態では、本発明のマイクロエマルション組成物は、約 8 . 0 重量 % ~ 約 1 0 . 0 重量 % のラセカドトリルと、合計で約 8 8 重量 % ~ 約 9 1 重量 % の界面活性剤と、約 1 重量 % ~ 約 2 重量 % の脂質とを含み、この各重量 % は 1 0 0 m L の組成物を基準とする。

【 0 0 4 1 】

この実施形態では、本発明のマイクロエマルション組成物は、約 0 . 0 1 重量 % ~ 約 2 4 . 0 重量 % のラセカドトリルと、合計で約 1 重量 % ~ 約 9 5 重量 % の界面活性剤と、約 0 . 0 1 重量 % ~ 約 6 0 重量 % の脂質とを含み、この各重量 % は 1 0 0 m L の組成物を基準とする。

20

【 0 0 4 2 】

更に別の実施形態では、本発明のマイクロエマルション組成物は、約 3 . 0 重量 % ~ 約 7 . 0 重量 % のラセカドトリルと、合計で約 4 0 重量 % ~ 約 5 3 重量 % の界面活性剤と、約 4 0 重量 % ~ 約 5 3 重量 % の脂質とを含み、この各重量 % は 1 0 0 m L の組成物を基準とする。

【 0 0 4 3 】

本発明のマイクロエマルション組成物は、いかなる好適な送達システムで送達されてもよい。例えば、一実施形態では、マイクロエマルション組成物は経口的に送達される。別の実施形態では、マイクロエマルション組成物は軟質シェル剤形で送達される。更に別の実施形態では、マイクロエマルション組成物は硬質シェル剤形で送達される。更にまた別の実施形態では、錠剤剤形がマイクロエマルション組成物の送達に使用される。

30

【 0 0 4 4 】

本発明は、下痢をする対象者の治療方法であって、ラセカドトリルと、少なくとも 1 つの界面活性剤と、脂質とを含む組成物を対象者に経口投与する工程を含む、方法も包含する。

【 0 0 4 5 】

以下の実施例は、本発明の組成物及び方法を更に例示するために提供される。本発明は、記載された実施例に限定されないことが理解されるべきである。

【 実施例 】

【 0 0 4 6 】

40

( 実施例 1 )

濃縮ラセカドトリル脂質組成物：液体充填ゼラチンカプセル中での使用用

【 0 0 4 7 】



## 【表 1】

表 1：組成物のパーセンテージとして表したラセカドトリル脂質ベース組成物：

トリグリセリド型 1

成分	処方 1 (%w/w)	処方 3 (%w/w)	処方 5 (%w/w)
ラセカドトリル	9.60	9.31	8.34
ポリオキシル 35 ヒマシ油 <sup>1</sup>	79.55	52.60	27.50
グリセリルカプリレート(モノ及びジグリセリド)NF <sup>2</sup>	9.04	36.27	62.33
中鎖トリグリセリド <sup>3</sup>	1.81	1.81	1.83
合計	100	100	100
ラセカドトリル濃度 (mg/mL)	96.04	93.14	83.37

10

1：CRODA Healthcare から ETOCAS（登録商標）35 USP / NF、EP、JP として入手可能

2：CREMER から IMWITOR（登録商標）988 USP / NF、EP、JP として入手可能

3：CREMER から MIGLYOL（登録商標）810N（カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド；70：30 / C8：C10）USP / NF、EP、JP として入手可能  
【0048】

20

## 【表 2】

表 2：組成物のパーセンテージとして表したラセカドトリル脂質ベース組成物：

トリグリセリド型 2

成分	処方 2 (%w/w)	処方 4 (%w/w)	処方 6 (%w/w)
ラセカドトリル	9.47	8.98	8.33
ポリオキシル 35 ヒマシ油 <sup>1</sup>	79.67	52.79	27.50
グリセリルカプリレート(モノ及びジグリセリド)NF <sup>2</sup>	9.05	36.41	62.33
中鎖トリグリセリド <sup>3</sup>	1.81	1.82	1.83
合計	100	100	100
ラセカドトリル濃度 (mg/mL)	94.68	89.77	83.34

30

1：CRODA Healthcare から ETOCAS（登録商標）35 USP / NF、EP、JP として入手可能

2：CREMER から IMWITOR（登録商標）988 USP / NF、EP、JP として入手可能

3：CREMER から MIGLYOL（登録商標）812N（カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド；60：40 / C8：C10）USP / NF、EP、JP として入手可能  
【0049】

40

表 1 及び表 2 の材料を使用して、以下の混合工程を実施して、マイクロエマルジョンを形成した。3 種類の比を、それぞれ MIGLYOL 810N（表 1）及び MIGLYOL 812N（表 2）を用いて調製して、6 種類の混合物を調製した。

## 【0050】

工程 1：好適な容器内で、ポリオキシル 35 ヒマシ油（ETOCAS（登録商標）35）、グリセリルカプリレート（IMWITOR（登録商標）988）及び中鎖トリグリセリド（MIGLYOL（登録商標）810N 及び 812N）の混合物を、次の重量比の 3 種類の別の混合物として調製した：88：10：2（比 1）、58：40：2（比 2）、及び 30：68：2（比 3）。

## 【0051】

50

工程 2 : 工程 1 で得られた混合物を、ボルテックスミキサーを用いて混合した。

【 0 0 5 2 】

工程 3 : ボルテックスミキサーを用い、ラセカドトリルを、工程 2 で得られた混合物にゆっくりと添加し、5 分間混合した。

【 0 0 5 3 】

工程 4 : 工程 3 で得られた混合物を、実験室用振とう器内に置き、透明な溶液が形成されるまで 3 6 時間混合した。

【 0 0 5 4 】

ラセカドトリル脂質製剤の安定性

実施例 1 で調製した製剤の化学的安定性を、封止瓶内で 4 0 にて 3 カ月間保管したときのラセカドトリル分解に関して試験した。結果を表 3 に示す。

10

【 0 0 5 5 】

【 表 3 】

表3:脂質ベースの溶液中でのラセカドトリルの安定性データ(40°C、3カ月)						
	処方*					
	1	2	3	4	5	6
ラセカドトリル(%)	99. 46	99. 41	98. 45	98. 37	98. 61	98. 49
チオルファン(%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ベンジルアルコール(%)	0. 13	0. 12	0. 48	0. 52	0. 32	0. 45
不純物C(%)	ND	ND	ND	ND	0. 04	ND
不純物G(%)	0. 01	0. 02	0. 02	0. 02	0. 02	0. 02
溶解度(mg/mL)	96	94. 7	93. 1	89. 8	83. 4	83. 3
溶解度(mg/g)***	92. 2	90. 7	90. 6	87. 7	82. 1	82. 1

20

\* : 処方 :

1 . 8 8 % の S u p e r R e f i n e d E t o c a s 3 5 、 1 0 % の I m w i t o r 9 8 8 、 2 % の M i g l y o l 8 1 0 N ( 比 1 )

2 . 8 8 % の S u p e r R e f i n e d E t o c a s 3 5 、 1 0 % の I m w i t o r 9 8 8 、 2 % の M i g l y o l 8 1 2 N ( 比 1 )

3 . 5 8 % の S u p e r R e f i n e d E t o c a s 3 5 、 4 0 % の I m w i t o r 9 8 8 、 2 % の M i g l y o l 8 1 0 N ( 比 2 )

4 . 5 8 % の S u p e r R e f i n e d E t o c a s 3 5 、 4 0 % の I m w i t o r 9 8 8 、 2 % の M i g l y o l 8 1 2 N ( 比 2 )

30

5 . 3 0 % の S u p e r R e f i n e d E t o c a s 3 5 、 6 8 % の I m w i t o r 9 8 8 、 2 % の M i g l y o l 8 1 0 N ( 比 3 )

6 . 3 0 % の S u p e r R e f i n e d E t o c a s 3 5 、 6 8 % の I m w i t o r 9 8 8 、 2 % の M i g l y o l 8 1 2 N ( 比 3 )

N D - 検出不可能

【 0 0 5 6 】

## 【表 4】

成分：

A.	Super Refined Etocas 35 (NF、EP、JP) : CRODA Health Care製 ポリオキシル35ヒマシ油 HLB値14	
B.	Imwitor 988: 中鎖部分グリセリド CREMER製 グリセリルカプリレート(モノ及びジグリセリド)NF 融点約25℃ HLB値4	10
C.	Imwitor 742: 中鎖部分グリセリド CREMER製 カプリル酸／カプリン酸グリセリド 融点約25℃ HLB値3～4	20
D.	Miglyol: 中鎖トリグリセリド(MCT油、官能化ココヤシ油) CREMER製 カプリル酸(C8)／カプリン酸(C10)トリグリセリド 810N－70:30 C8／C10ブレンド 812N－60:40 C8／C10ブレンド	

## 【0057】

各処方密度に基づく変換：

処方1 / 処方2 : 1 . 0 4 2 g / m L

処方3 / 処方4 : 1 . 0 2 8 g / m L

処方5 / 処方6 : 1 . 0 1 6 g / m L

## 【0058】

## 【表 5】

含水量 (%w / w) :

ラセカドトリル	0.5%	
Super Refined Etocas 0～3%(EP):	0%	
Super Refined Etocas 0～1%(JP):	0%	
Imwitor 988:	0.2%	40
Miglyol 810N:	0.01%	
Miglyol 812N:	0.01%	

## 【0059】

【表 6】

処方	含水量(%w/w)
1	0.02
2	0.02
3	0.08
4	0.08
5	0.13
6	0.13
7	0.09
8	0.09
9	0.10
10	0.10

10

【0060】

(実施例2)

濃縮ラセカドトリル脂質組成物液体充填ゼラチンカプセル中での使用用

【0061】

【表 7】

表4:

成分	処方7(%w/w) <sup>a</sup>	処方8(%w/w)
ラセカドトリル	4.61	4.25
グリセリルカプリレート(モノ及びジグリセリド)NF <sup>1</sup>	47.95	48.00
中鎖トリグリセリド <sup>2</sup>	47.44	—
中鎖トリグリセリド <sup>3</sup>	—	47.75
合計	100	100
ラセカドトリル濃度(mg/mL)	46.11	42.49

20

1: CREMERからIMWITOR 742(登録商標)USP/NF、EP、JPとして入手可能

30

2: CREMERからMIGLYOL(登録商標)810N(カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド; 70:30/C8:C10)USP/NF、EP、JPとして入手可能

3: CREMERからMIGLYOL(登録商標)812N(カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド; 60:40/C8:C10)USP/NF、EP、JPとして入手可能

【0062】

【表 8】

表5:

成分	処方9 (51.5:48.5) <sup>a</sup>	処方10 (51.4:48.6)
ラセカドトリル	5.28	5.59
グリセリルカプリレート(モノ及びジグリセリド)NF <sup>1</sup>	48.83	48.54
中鎖トリグリセリド <sup>2</sup>	45.90	—
中鎖トリグリセリド <sup>3</sup>	—	45.87
合計	100	100
ラセカドトリル濃度(mg/mL)	52.78	55.93

40

1: CREMERからIMWITOR 988(登録商標)USP/NF、EP、JP

50

として入手可能

2 : CREMER から MIGLYOL (登録商標) 810N (カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド ; 70 : 30 / C8 : C10) USP / NF、EP、JP として入手可能

3 : CREMER から MIGLYOL (登録商標) 812N (カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド ; 60 : 40 / C8 : C10) USP / NF、EP、JP として入手可能  
【0063】

試験方法 :

試料調製 : (アセトニトリル中)

1 . 1 mL のラセカドトリル脂質溶液を、ピペットで 100 mL メスフラスコ (V . F . ) に入れる。

2 . アセトニトリルで全量まで希釈する。必要であれば、約 20 mL のジメチルアセトアミドを添加する。

3 . 必要であれば、試料溶液をアセトニトリルで更に希釈して約 0 . 1 mg / mL とする。

【0064】

試料分析

参照標準 (0 . 1 mg / mL のラセカドトリルのアセトニトリル溶液) 及び試料を、下記条件と類似の条件下で、好適な HPLC システムに注入する。パラメータは、クロマトグラフィーを最適化するために変更されてもよい。

【0065】

試験中の試料溶液のラセカドトリルピーク面積を、標準溶液のラセカドトリルピーク面積と比較して用いて、ラセカドトリルの濃度を決定する。分解生成物の割合は、ラセカドトリルのピークを基準としたピーク面積の % によって決定される。

【0066】

【表9】

クロマトグラフィー条件 (ヨーロッパ薬局方ラセカドトリル法) :

カラム:	Phenomenex Luna 5 $\mu$ m, C18(2)、100オングストローム; 250mm×内径4.6mm (EPにおけるカラム内径は4.0mm)
カラムヒーター:	30°C
波長:	210nm
注入容積:	10 $\mu$ L
流速:	1mL/分

【0067】

【表10】

グラジエント表:

時間(分)	流量	A(%)	B(%)
初期	1.0	60	40
5	1.0	60	40
25	1.0	20	80
35	1.0	20	80
36	1.0	60	40
45	1.0	60	40

【0068】

移動相 A : リン酸緩衝液、pH 2 . 5 (緩衝液調製 : 1 g のリン酸二水素カリウムを水に溶解し、リン酸で pH 2 . 5 に調節し、水で 1000 mL に希釈する)

移動相 B : 100 % アセトニトリル

【0069】

以上、本発明をその具体的な実施形態を参照しながら説明したが、本明細書中に開示される新規な着想から逸脱することなく多くの変更、改変、及び変形を行うことが可能であ

10

20

30

40

50

ることは明らかである。したがって、こうした変更、改変、及び変形はすべて付属の「特許請求の範囲」の趣旨及び広義の範囲に包含されるものとする。本明細書で引用する全ての特許出願、特許、及び他の刊行物は、それらの全容を援用するものである。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/023903

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/107 A61K9/48 A61K31/223 A61P1/12  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2014/005032 A1 (MCNEIL PPC INC [US]) 3 January 2014 (2014-01-03)	1-16, 18
L	paragraph [0002] - paragraph [0006] paragraph [0022] - paragraph [0024] example 1 claims	1-16, 18
X	----- DATABASE WPI Week 201164 Thomson Scientific, London, GB; AN 2011-K54234 XP002712507, -& CN 102 133 186 A (HAINAN MEIDA PHARM CO LTD) 27 July 2011 (2011-07-27) abstract ----- -/--	18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 2014

Date of mailing of the international search report

14/07/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, Stefan

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/023903

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI  Week 200878  Thomson Scientific, London, GB;  AN 2008-N26129  XP002712508,  -&amp; CN 101 264 065 A (YANCHENG SUHAI  PHARMACY CO LTD)  17 September 2008 (2008-09-17)  abstract</p>	18
A	<p>-----  EP 2 462 922 A1 (BIOPROJET SOC CIV [FR])  13 June 2012 (2012-06-13)  paragraph [0004]  examples  claims  -----</p>	1-18



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/023903

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014005032 A1	03-01-2014	US 2014005262 A1 WO 2014005032 A1	02-01-2014 03-01-2014
CN 102133186 A	27-07-2011	NONE	
CN 101264065 A	17-09-2008	NONE	
EP 2462922 A1	13-06-2012	AU 2011340500 A1 CA 2820835 A1 CN 103338749 A CO 6731092 A2 EP 2462922 A1 EP 2648696 A1 JP 2014503512 A KR 20130124335 A MA 34724 B1 SG 191068 A1 US 2013331423 A1 WO 2012076691 A1	27-06-2013 14-06-2012 02-10-2013 15-08-2013 13-06-2012 16-10-2013 13-02-2014 13-11-2013 03-12-2013 31-07-2013 12-12-2013 14-06-2012

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/22 (2006.01)		A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)		A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)		A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)		A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)		A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)		A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)		A 6 1 P 1/12	
A 6 1 K 9/66 (2006.01)		A 6 1 K 9/66	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100093676  
弁理士 小林 純子

(74)代理人 100120134  
弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100194423  
弁理士 植竹 友紀子

(74)代理人 100104282  
弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 リー, ダー - ヤン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 2 2 , フレミントン, ヴァイル レーン 3 1

F ターム(参考) 4C076 AA17 AA36 AA54 AA56 AA66 BB01 CC16 DD07F DD08F DD09F  
DD37F DD38F DD41E DD46E DD52F DD55F DD59E DD60F DD63F EE23F  
EE53E EE55E FF15 FF16  
4C206 AA01 AA02 JA22 KA01 MA03 MA05 MA42 MA55 MA57 MA72  
NA02 NA11 ZA73